Sistema Imunitário – Parte I

Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória

Wilson de Melo Cruvinel[1], Danilo Mesquita Júnior[2], Júlio Antônio Pereira Araújo[3], Tânia Tieko Takao Catelan[4], Alexandre Wagner Silva de Souza[5], Neusa Pereira da Silva[6], Luís Eduardo Coelho Andrade[6]

RESUMO

O sistema imunológico é constituído por uma intrincada rede de órgãos, células e moléculas, e tem por finalidade manter a homeostase do organismo, combatendo as agressões em geral. A imunidade inata atua em conjunto com a imunidade adaptativa e caracteriza-se pela rápida resposta à agressão, independentemente de estímulo prévio, sendo a primeira linha de defesa do organismo. Seus mecanismos compreendem barreiras físicas, químicas e biológicas, componentes celulares e moléculas solúveis. A primeira defesa do organismo frente a um dano tecidual envolve diversas etapas intimamente integradas e constituídas pelos diferentes componentes desse sistema. A presente revisão tem como objetivo resgatar os fundamentos dessa resposta, que apresenta elevada complexidade e é constituída por diversos componentes articulados que convergem para a elaboração da resposta imune adaptativa. Destacamos algumas etapas: reconhecimento molecular dos agentes agressores; ativação de vias bioquímicas intracelulares que resultam em modificações vasculares e teciduais; produção de uma miríade de mediadores com efeitos locais e sistêmicos no âmbito da ativação e proliferação celulares, síntese de novos produtos envolvidos na quimioatração e migração de células especializadas na destruição e remoção do agente agressor, e finalmente a recuperação tecidual com o restabelecimento funcional do tecido ou órgão.

Palavras-chave: imunidade inata, inflamação, autoimunidade, PAMPs, receptores toll-like.

INTRODUÇÃO

A função imunológica tem sido conceitualmente dividida em imunidade inata e imunidade adaptativa. A imunidade inata representa uma resposta rápida e estereotipada a um número grande, mas limitado, de estímulos. É representada por barreiras físicas, químicas e biológicas, células especializadas e moléculas solúveis, presentes em todos os indivíduos, independentemente de contato prévio com imunógenos ou agentes agressores, e não se altera qualitativa ou quantitativamente após o contato.[1]

As principais células efetoras da imunidade inata são: macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células *Natural Killer* – NK (Tabela 1). Fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios, ativação de proteínas do sistema complemento, bem como síntese de proteínas de fase aguda, citocinas e quimiocinas são os principais mecanismos na imunidade inata. Esses mecanismos são ativados por estímulos específicos, representados por estruturas moleculares de ocorrência ubíqua em micro-organismos, mas que não ocorrem na espécie humana. Moléculas tais como lipopolissacarídeos, resíduos

Recebido em 15/01/2010. Aprovado, após revisão, em 18/05/2010. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP
1. Doutorando em Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Professor Assistente de Imunologia dos cursos de Medicina e Biomedicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás)
2. Doutorando em Reumatologia – UNIFESP
3. Mestre em Reumatologia pela UNIFESP
4. Mestrando em Reumatologia da UNIFESP
5. Médico-assistente da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP
6. Professor Adjunto da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP
Endereço de correspondência: Luis Eduardo Coelho Andrade. Rua Botucatu, 740, 3º andar, 04023-900, São Paulo, Brasil. Tel/fax: 55 (11) 5576-4239.
E-mail: luis.andrade@unifesp.br

Tabela 1
Células e moléculas solúveis do sistema imunológico

Componente	Imunidade inata	Imunidade adquirida
Células	Fagócitos (células dendríticas, macrófagos e neutrófilos) Células *natural-killer* (NK) Mastócitos, basófilos e eosinófilos	Linfócitos T, B e NK/T Células dendríticas ou apresentadoras de antígenos (APCs)
Moléculas solúveis	Complemento Proteínas de fase aguda Citocinas Quimiocinas	Anticorpos Citocinas Quimiocinas

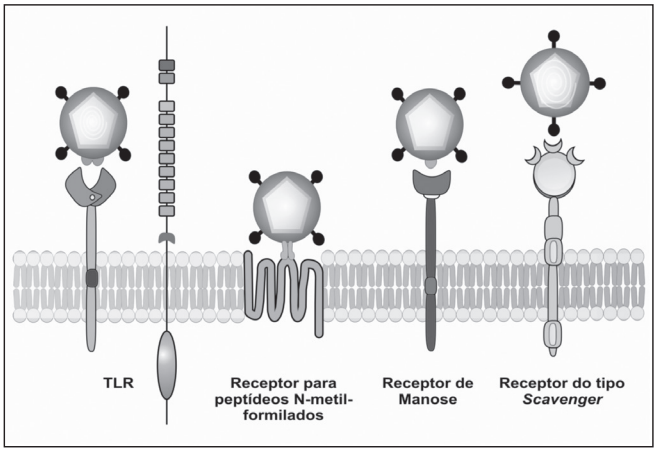

Figura 1
Conceito de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e receptores de reconhecimento de padrões (PRR). Representação esquemática dos diferentes receptores de reconhecimento de padrões ancorados na membrana celular e seus respectivos ligantes (PAMPs).

de manose e ácidos teicoicos, comumente encontradas na superfície de microorganismos, constituem Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) e ativam a resposta imune inata, por interação com diferentes receptores conhecidos como Receptores de Reconhecimento de Padrões (RRP), dentre os quais a família dos receptores *Toll-like* (TLRs).[2] Essa interação é semelhante à complementaridade entre antígeno e anticorpo ou entre antígeno e receptor de linfócitos T (TCR), mas, nesse caso, não há diversidade nem capacidade adaptativa para a geração de novos receptores ou reconhecimento de novos padrões moleculares que não aqueles já programados no código genético.

Entre os vários RRPs envolvidos em opsonização, ativação de complemento e fagocitose, os TLRs se destacam por seu papel central na ligação a patógenos e iniciação da resposta inflamatória. Esses receptores estão presentes principalmente em macrófagos, neutrófilos e células dendríticas (DCs). Atualmente, 11 diferentes TLRs já foram identificados, alguns localizados na membrana celular, outros no interior das células[3] (Figura 1). Outros receptores presentes em fagócitos, com importante papel na resposta imune, são aqueles para frações do complemento, citocinas, interleucinas e imunoglobulinas (tipo FcγR).[4]

A fagocitose tem início pela ligação dos receptores de superfície do fagócito ao patógeno, o qual, então, é internalizado em vesículas denominadas fagossomos. No interior do fagócito, o fagossomo funde-se a lisossomos, cujo conteúdo é liberado com a digestão e a eliminação do patógeno.[4] Alterações em genes dos componentes do sistema de oxidases presentes na membrana do fagolisossomo levam à incapacidade na explosão respiratória e à geração de espécies reativas de oxigênio (EROs). A ausência das EROs determina deficiência grave na capacidade destrutiva dos fagócitos, sendo responsável por uma importante imunodeficiência primária, denominada doença granulomatosa crônica.[5]

Em contraposição à resposta inata, a resposta imune adaptativa depende da ativação de células especializadas, os linfócitos, e das moléculas solúveis por eles produzidas (Tabela 1). As principais características da resposta adquirida são: especificidade e diversidade de reconhecimento, memória, especialização de resposta, autolimitação e tolerância a componentes do próprio organismo. Embora as principais células envolvidas na resposta imune adquirida sejam os linfócitos, as células apresentadoras de antígenos (APCs) desempenham papel fundamental em sua ativação, apresentando antígenos associados a moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC, *major histocompatibility complex*) para os linfócitos T (LT).[6] A Figura 2 ilustra as diversas células que compõem o sistema imunológico.

CÉLULAS DENDRÍTICAS

As células dendríticas, especializadas na captura e apresentação de antígenos para os linfócitos, são consideradas uma ponte entre a imunidade inata e a adaptativa, por serem atraídas e ativadas por elementos da resposta inata e viabilizarem a sensibilização de LT da resposta imune adaptativa. Residem em tecidos periféricos, como pele, fígado e intestino, onde capturam antígenos e se tornam ativadas, migrando para os linfonodos regionais, nos quais processam e apresentam antígenos proteicos ou lipídicos aos LTs. DCs imaturas são altamente

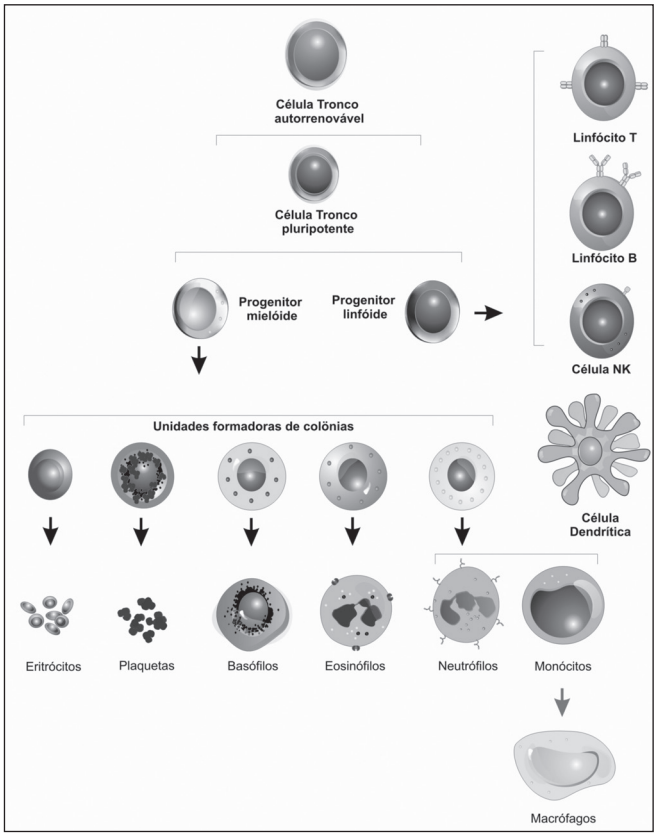

Figura 2
Origem das diversas linhagens de células do Sistema Imunológico.

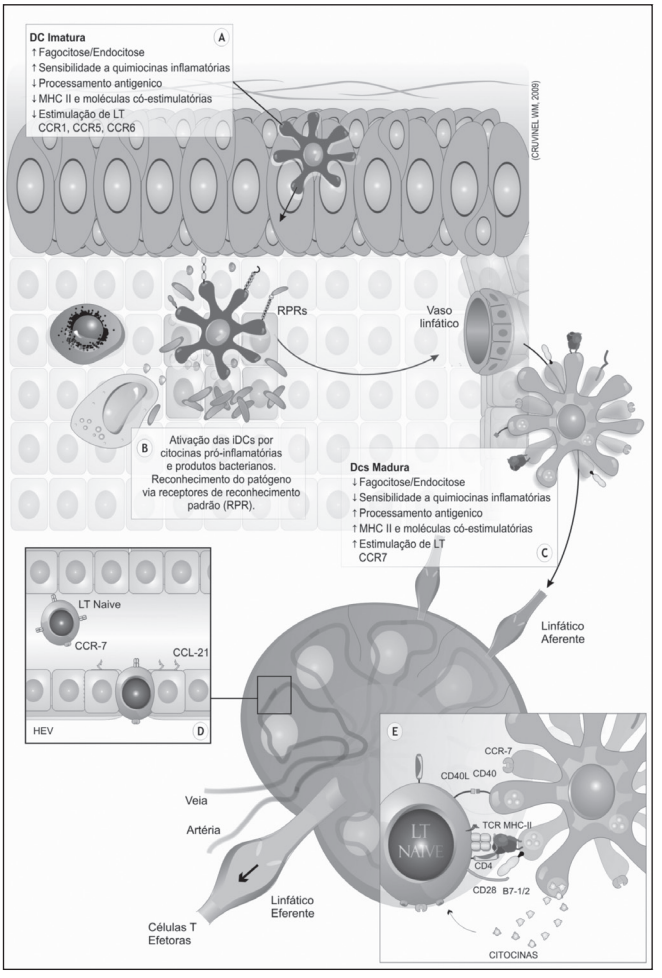

Figura 3
Células dendríticas e geração de LTs antígenos específicos. (A) Características das Células Dendríticas Imaturas (iDCs). (B) Ativação e captação de patógenos por intermédio das citocinas do microambiente e da interação com os Receptores de Reconhecimento Padrão, com consequente migração das DCs para os linfonodos. (C) Maturação das Células Dendríticas. (D) Migração das células T Naive para a região paracortical do linfonodo. Entrada através das vênulas endoteliais altas (HEV) e migração orientada por quimiocinas do tecido linfoide. (E) Apresentação dos Ags processados aos linfócitos T, gerando células efetoras ativadas.

eficientes na captura de antígenos, enquanto as maduras são muito eficientes na apresentação.[7] Os antígenos capturados são processados dentro da célula e apresentados em sua superfície, inseridos em moléculas do MHC. Em geral, antígenos proteicos são apresentados por moléculas MHCs clássicas (de classes I e II) que estimulam LTαβ. Antígenos lipídicos são apresentados por moléculas MHCs não clássicas como CD1 e estimulam principalmente LTγδ e células NK/T.

Durante sua vida útil, as DCs imaturas migram da medula óssea pela corrente sanguínea, atingindo tecidos periféricos como a pele, onde se tornam residentes (células de Langerhans). Um aspecto curioso é que as DCs são as primeiras células a chegar a um sítio infeccioso, precedendo até mesmo os neutrófilos. Após o contato com o antígeno, as DCs se tornam ativadas e migram pelos vasos linfáticos até os órgãos linfoides secundários (Figura 3). Podem receber sinais de maturação a partir de células NK, NK/T e LT, de moléculas pro-inflamatórias, como citocinas, prostaglandinas e interferons e dos PAMPs.[7] As DCs retêm o antígeno nos órgãos linfoides por períodos extensos, o que pode contribuir para a memória imunológica.[8] Essas células orquestram a migração de outros tipos de células imunes dentro dos linfonodos via secreção de quimiocinas e regulam a diferenciação, a maturação e a função de LT de modo contato-dependente e por secreção de fatores solúveis, sendo, portanto, fundamentais para o início e a coordenação da resposta imunológica adquirida.[7]

Há duas vias de diferenciação das DCs a partir de um progenitor comum. A via mieloide gera DCs mieloides (mDCs),

entre os quais estão as células de Langerhans, as principais DCs na pele e as DCs intersticiais encontradas em outros tecidos. A outra via de diferenciação gera as DCs plasmocitoides (pDCs), que predominam no sangue periférico e secretam grandes quantidades de interferon tipo I (IFN-α/β) na vigência de infecções virais. As pDCs têm receptores citoplasmáticos capazes de responder a RNA (TLRs 7 e 8) e DNA (TLR9), enquanto as mDCs expressam preferencialmente receptores de superfície para PAMPs, como peptidoglicanos (TLR2) e lipopolissacarídeos (TLR4).[9]

As DCs são decisivas para a determinação da ativação e do tipo de imunidade mediada pelos LTs. Em geral, DCs imaturas são tolerogênicas, enquanto DCs maduras são imunoestimuladoras. Entretanto, em alguns contextos, DCs maduras podem expandir a população de LTs reguladores. A indução de tolerância ou resposta imune depende do conjunto de sinais recebidos pelas DCs, tais como ativação de TLRs e citocinas presentes no meio.[10] As DCs podem coordenar respostas dos LBs via ativação de LT ou diretamente, por substâncias solúveis como o INF-α.[7]

NEUTRÓFILOS

Os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes no sangue periférico, com importante papel nas fases precoces das reações inflamatórias e sensíveis a agentes quimiotáxicos como produtos de clivagem de frações do complemento (C3a e C5a) e substâncias liberadas por mastócitos e basófilos. Estão entre as primeiras células a migrarem dos vasos para os tecidos atraídos por quimiocinas, como a IL-8, e são ativados por diversos estímulos, como produtos bacterianos, proteínas do complemento (C5a), imunocomplexos (IC), quimiocinas e citocinas.

A capacidade fagocitária dos neutrófilos é estimulada pela ligação de seus receptores para opsoninas, Fc de IgG, C3b, e TLRs. Essas células também sofrem degranulação, liberando três classes de grânulos no meio extracelular:

1. Grânulos primários ou azurófilos, que contêm mediadores importantes como mieloperoxidase, defensinas, elastase neutrofílica, proteína de aumento da permeabilidade bacteriana e catepsina G.
2. Grânulos secundários, que apresentam componentes secretados especificamente por neutrófilos, sendo a lactoferrina o principal exemplo.
3. Grânulos terciários, cujas principais proteínas são as catepsinas e gelatinases.

Estudos recentes mostram que os neutrófilos também podem gerar as chamadas "armadilhas extracelulares neutrofílicas" (NETs, do inglês *neutrophilic extracellular traps*), formadas por substâncias dos grânulos e componentes nucleares capazes de anular fatores de virulência e destruir bactérias extracelulares. As NETs estão presentes em grande quantidade em sítios inflamatórios, atuando diretamente sobre os microorganismos e servindo também como barreira física que impede sua disseminação.[11]

Em condições normais, os neutrófilos são eliminados da circulação e dos tecidos inflamados por apoptose. Distúrbios na apoptose dessas células têm sido associados a diversas condições autoimunes, especialmente ao LES, uma vez que restos apoptóticos circulantes contendo materiais nucleares poderiam levar à produção de uma variedade enorme de autoanticorpos.[11]

MACRÓFAGOS

Os monócitos constituem 3% a 8 % dos leucócitos circulantes e, no tecido conjuntivo ou parênquima de órgãos, dão origem a macrófagos e células dendríticas mieloides. Os monócitos e macrófagos são fagócitos eficientes, engolfando patógenos e debris celulares. Ao contrário dos neutrófilos, os macrófagos podem permanecer no tecido por meses a anos, atuando como verdadeiras sentinelas. Além de seu papel na imunidade inata, processam e apresentam antígenos via moléculas de MHC, estimulando, assim, a resposta mediada por LT.[4]

Recentemente, propôs-se a existência de três subpopulações de macrófagos: macrófagos ativados, de reparo tecidual e reguladores. Os primeiros seriam os macrófagos clássicos, com atividade microbicida e tumoricida, que secretam grandes quantidades de citocinas e mediadores pro-inflamatórios, apresentam antígenos aos LTs e estão envolvidos com a resposta imune celular. O segundo tipo, ativado por IL-4, estaria basicamente envolvido no reparo tecidual, estimulando fibroblastos e promovendo deposição de matriz extracelular. O terceiro tipo exerceria atividade reguladora mediante liberação de IL-10, uma citocina antiinflamatória.[13]

Na inflamação, os macrófagos atuam como APCs, potencializando a ativação de LT e LB pela expressão de moléculas coestimuladoras, e liberam citocinas pro-inflamatórias como IL-1, IL-6, IL-12, TNF-α e quimiocinas. Também produzem espécies reativas de oxigênio (EROs), como ânion superóxido, radical hidroxila e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), e intermediários reativos do nitrogênio cujo principal representante é o óxido nítrico (NO). O NO é produzido pela sintetase do óxido nítrico induzível, iNOS, ausente em macrófagos em repouso, mas induzida por ativação de TLRs em resposta a PAMPs, especialmente na presença de INF-γ.[4]

Alguns micro-organismos, como o *Mycobacterium tuberculosis*, são resistentes à ação microbicida e permanecem viáveis

nos fagossomos de macrófagos por muito tempo. Esses macrófagos se tornam grandes e multinucleados (células gigantes) e, juntamente com linfócitos e fibroblastos que se acumulam a seu redor, formam os granulomas, que constituem a tentativa do organismo de impedir a disseminação do patógeno.

CÉLULAS *NATURAL KILLER*

As células *Natural Killer* (NK) têm origem na medula óssea, a partir de um progenitor comum aos LTs, constituindo de 5% a 20% das células mononucleares do sangue. São uma importante linha de defesa inespecífica, reconhecendo e lisando células infectadas por vírus, bactérias e protozoários, bem como células tumorais. Ademais, recrutam neutrófilos e macrófagos, ativam DCs e linfócitos T e B.[14]

A expansão e a ativação das NKs são estimuladas pela IL-15, produzida por macrófagos, e pela IL-12, indutor potente da produção de IFN-γ e ação citolítica. Uma vez ativadas, as NKs lisam células infectadas e tumorais e secretam citocinas pro-inflamatórias (IL-1, IL-2 e principalmente IFN-γ).[14]

A citólise mediada pelas NKs ocorre pela ação das enzimas perforinas, que criam poros na membrana das células-alvo, e granzimas, que penetram nas células, desencadeando morte celular por apoptose. As células NKs apresentam receptores de ativação e de inibição, e o balanço entre os sinais gerados por eles determina sua ativação. Uma classe de receptores pertence à superfamília das imunoglobulinas (KIR), enquanto a outra pertence à família das lectinas tipo-C. No homem, há 14 receptores KIR, oito inibidores e seis ativadores.[15] Os receptores de inibição reconhecem moléculas MHC de classe I próprias, expressas na superfície de todas as células nucleadas. De modo geral, há dominância dos receptores de inibição, impedindo a lise das células normais do hospedeiro, que expressam moléculas de MHC de classe I. Células infectadas, especialmente por vírus, e células tumorais frequentemente apresentam baixa expressão das proteínas de MHC classe I, tornando-se vulneráveis à ação das NK[15] (Figura 4). A capacidade tumoricida das NKs é aumentada por citocinas como interferons e interleucinas (IL-2 e IL-12). Outra ação efetora das NKs é a destruição de células revestidas por anticorpos IgG, via receptores Fc (FcγRIII ou CD16), pelo mecanismo de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC).[14]

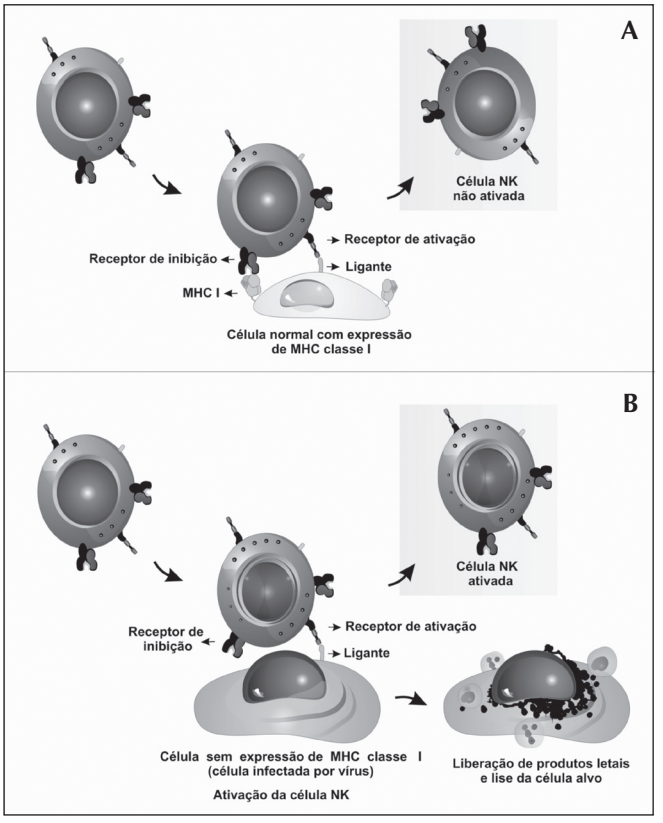

Figura 4
Função dos receptores de ativação (ITAM) e inibição (ITIM) na fisiologia das células NK. (A) Interação da célula NK com uma célula normal do organismo que expressa MHC de classe I, com consequente inibição da indução de citólise NK dependente. (B) Interação de célula NK com célula infectada por vírus, com consequente perda de expressão de MHC de classe I, o que resulta na ativação da célula NK, com concomitante liberação dos produtos letais.

MASTÓCITOS

Os mastócitos são células derivadas de progenitores hematopoiéticos $CD34^+$ na medula óssea e, em geral, não são encontrados na circulação. Da medula óssea, os progenitores migram para os tecidos periféricos como células imaturas e se diferenciam *in situ* de acordo com as características particulares do microambiente.[16,17] Os mastócitos maduros distribuem-se estrategicamente junto a vasos sanguíneos, nervos e sob o epitélio da pele e mucosas, são particularmente abundantes em áreas de contato com o meio ambiente e desempenham papel primordial nas reações inflamatórias agudas.[18] Os mastócitos apresentam na superfície receptores de alta afinidade, FcεRI, ligados a moléculas de IgE, e são ativados pelo reconhecimento de antígenos multivalentes pelas IgEs. Estímulos como produtos da ativação do complemento, substâncias básicas, inclusive alguns venenos de animais, certos neuropeptídeos e diversos agentes físicos

(trauma mecânico, calor e frio) podem ativar mastócitos, independentemente da ligação de IgE. A ligação de componentes bacterianos aos TLRs 1, 2, 4 e 6 e a outros receptores específicos, como o CD48, também ativa os mastócitos, levando à liberação de mediadores.

O exemplo clássico de seu envolvimento em processos inflamatórios são as reações alérgicas em que os mastócitos, juntamente com seu equivalente circulante, o basófilo, em contato com o alérgeno, desencadeiam reação de hipersensibilidade do tipo I via ativação de FcεRI. Após o estímulo, ocorrem degranulação e liberação de mediadores preformados, seguida da liberação de mediadores neoformados. Os mediadores preformados incluem aminas vasoativas proteases, heparina, IL-4, TNF-α e GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*). Os mediadores formados após ativação incluem o fator ativador de plaquetas (PAF), derivados do ácido araquidônico e uma série de citocinas.[4] A liberação desses mediadores induz a migração de células inflamatórias (neutrófilos e macrófagos), aumento da permeabilidade vascular, secreção de muco, aumento da motilidade gastrintestinal e broncoconstrição, que constituem os sinais e sintomas de alergia e anafilaxia.[19]

A urticária idiopática crônica é causada principalmente por degranulação de mastócitos, sendo que, em 25% a 50% dos casos, são encontrados autoanticorpos direcionados contra os receptores FcεRIα e, com menos frequência, contra a própria IgE. Esses autoanticorpos causam liberação de histamina e caracterizam a urticária crônica autoimune, com aspectos clínicos e histológicos similares aos encontrados em uma reação de fase tardia.[4]

Há evidências experimentais da participação de mastócitos também em doenças cardiovasculares, processos neoplásicos, infecções parasitárias e bacterianas, enfermidades fibrosantes e doenças autoimunes.[20] Vários estudos histológicos têm relatado a presença de mastócitos na sinóvia normal humana e expansão dessa população na artrite reumatoide, gota, osteoartrose e outras.[21] As funções efetoras dos mastócitos na sinóvia sugerem sua participação no recrutamento de leucócitos, ativação e hiperplasia de fibroblastos, angiogênese e destruição da cartilagem e do osso.[22] Também participam da destruição articular ao induzir fibroblastos e condrócitos a secretarem metaloproteinases de matriz e promover diferenciação de osteoclastos. De fato, a participação de mastócitos com atividade quimiotática tem sido relatada em várias condições clínicas autoimunes, incluindo artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica, doenças autoimunes da tireoide, urticária crônica, pênfigo e aterosclerose.[23]

BASÓFILOS

São granulócitos derivados de progenitores na medula óssea, onde amadurecem, constituindo menos de 1% dos leucócitos do sangue periférico. Embora não estejam normalmente presentes nos tecidos, podem ser recrutados para sítios inflamatórios, em conjunto com eosinófilos. Os grânulos presentes nos basófilos apresentam mediadores similares aos dos mastócitos. Os basófilos também expressam FcεRI, ligam IgE e são ativados por complexos IgE-antígeno, podendo contribuir para as reações de hipersensibilidade imediata

EOSINÓFILOS

Os granulócitos eosinófilos são células importantes no combate a infecções, sendo sua ação antiparasitária (helmintos) uma das mais potentes e eficazes do organismo. São também importantes nas reações alérgicas e asma. Os eosinófilos se desenvolvem na medula óssea, produzindo e armazenando muitos grânulos proteolíticos secundários antes de sair da medula. Após a maturação, circulam pela corrente sanguínea em pequenas quantidades, podendo ser encontrados em maior número nas regiões de mucosas, como do trato gastrintestinal, respiratório e geniturinário.[4]

Os eosinófilos são recrutados para sítios de infecções parasitárias e reações alérgicas por moléculas de adesão e quimiocinas.[24] Combatem infecções parasitárias por citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos, com participação do receptor FcεRI. Durante esse processo, aderem aos patógenos revestidos com anticorpos IgE (ou IgA) e liberam seu conteúdo granular após ligação dos receptores FcεRI com a IgE ligada ao antígeno-alvo. Uma vez ativados, os eosinófilos induzem inflamação, mediante produção e liberação do conteúdo dos grânulos catiônicos eosinofílicos. Os principais componentes desses grânulos são: proteína básica principal, proteína catiônica eosinofílica, neurotoxina derivada de eosinófilos e peroxidase eosinofílica, que têm grande potencial citotóxico sobre parasitas, mas também podem causar lesão tecidual. A proteína catiônica eosinofílica e a neurotoxina são ribonucleases com propriedades antivirais. A proteína básica principal apresenta toxicidade para parasitas, induz a degranulação de mastócitos e basófilos, e ativa a síntese de fatores de remodelação por células epiteliais. A proteína catiônica eosinofílica cria poros na membrana da célula-alvo, permitindo a entrada de outras moléculas citotóxicas, além de inibir a proliferação de LT, suprimir a produção de anticorpos por LB, induzir a degranulação de mastócitos e estimular a secreção de glicosaminoglicanos por fibroblastos. A peroxidase

eosinofílica forma EROs e NO, promovendo estresse oxidativo na célula-alvo e causando morte celular por apoptose e necrose.[25] Outros mecanismos efetores que contribuem para o processo inflamatório incluem a produção de uma variedade de citocinas, como IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 e TNF-α,[25] e liberação de mediadores lipídicos pro-inflamatórios, como os leucotrienos (LTC4, LTD4, LTE4) e as prostaglandinas (PGE2). Enzimas como a elastase e fatores de crescimento como TGF-β, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento de vasos endoteliais (VEGF) contribuem para a remodelação tecidual.

O SISTEMA COMPLEMENTO

O Sistema Complemento (SC) é constituído por uma família de mais de 20 glicoproteínas plasmáticas, sintetizadas principalmente no fígado, mas também por macrófagos e fibroblastos. Cada componente ativado no SC adquire atividade proteolítica, ativando os elementos seguintes em cascata. Ao longo do processo, ocorre a produção de diversos mediadores que alteram a permeabilidade vascular e contribuem para o desenvolvimento da resposta inflamatória. Finalmente, ocorre formação do complexo de ataque à membrana (MAC), que promove a lise osmótica da célula-alvo, favorecendo a eliminação do agente infeccioso.[4]

Há três vias de ativação do SC: clássica, alternativa e via das lectinas ligadoras de manose (MBL). A ativação dessas vias contribui para a integração dos mecanismos efetores da imunidade inata e adaptativa (Figura 5). Na resposta imune inata, patógenos que invadem o organismo deparam com substâncias solúveis da resposta imune inata, como as proteínas do SC, proteína C reativa e outras. Na imunidade adaptativa, o SC é ativado pela ligação de anticorpos preformados ao patógeno ou antígeno (imunocomplexo).[26] A via das lectinas tem início pelo reconhecimento de manose na superfície de micro-organismos pela MBL ligada às serinaproteases MASP1 e MASP2. A ativação dessas proteases resulta na quebra dos componentes C2 e C4 do SC em fragmentos menores (C2b e C4a) e fragmentos maiores (C2a e C4b). O complexo C4bC2a constitui a C3 convertase da via clássica, que cliva C3 em C3a solúvel e C3b, que, por sua vez, se liga a C4bC2a na superfície do micro-organismo. O complexo C4bC2aC3b, denominado C5 convertase, cliva o componente C5, dando sequência a essa via, que culmina com a formação do MAC. A via clássica se assemelha à via das lectinas e se inicia pela ligação do componente C1q a duas moléculas de IgG ou a uma de IgM, complexadas ao antígeno-alvo (imunocomplexos). Essa ligação ativa as proteases R (C1r) e S (C1s) associadas

VIA DAS LECTINAS
VIA COMUM
C2a
C2
C4a
C3a
C4
C3
C3 Convertase
C4b C2b C3b
C5 Convertase
C5a
C5
C6
C7
C8
C9
C5b C6
C7 C8 C9
I
II
III
IV
V
VI
Via das Lectinas Ligadoras de Manose (MBL)
I. Ligação do complexo MBL (MASP 1 e 2) à superfície bacteriana e indução da quebra dos componentes C4 e C2 gerando os fragmentos solúveis C4a e C2b e fragmentos C4b e C2a (membrana).
II. Inserção dos componentes C4bC2a na membrana do patógeno e formação da C3 convertase que promove a clivagem do componente C3, gerando o fragmento solúvel C3a e o fragmento sólido C3b.
III. Ligação do C3b à membrana e ao complexo C4b2a formando a C5 convertase que promoverá a clivagem do componente C5.
Via Comum
IV. Ação da C5 convertase sobre o componente C5 gerando o fragmento C5a solúvel e C5b que adere-se à membrana.
V. Ligação dos componentes solúveis C6 e C7 e montagem do receptor (C5bC6C7) para ligação do componente C8. Inserção na membrana.
VI. Ligação do componente C9 com conseqüente polimerização gerando o complexo de ataque à membrana (MAC).
No caso de ativação da Via Clássica ocorrerá previamente a ligação dos anticorpos à superfície do patógeno que serão ligados pelo complexo C1qRS que promoverá a clivagem dos componentes C2 e C4.
VIA ALTERNATIVA
C3a
D
Ba
C3
C3b
C5
VIA COMUN
B
C3b
C3b Bb
C3 Convertase
C3b C3b Bb
C5 Convertase
I
II
III
IV
Via Alternativa
I. Ligação do C3b à superfície bacteriana, proveniente das vias Clássica ou MBL, ou ainda do processo de hidrólise espontânea do componente C3.
II. Ligação do Fator B ao componente C3b que em seguida é clivado pelo Fator D gerando os fragmentos Ba solúvel e Bb.
III. Ligação do fragmento Bb à C3b formando a C3 convertase da via alternativa que promove a clivagem proteolítica do componente C3. Geração dos fragmentos C3a e C3b.
IV. Ligação do fragmento C3b à C3bBb compondo a C5 convertase de via alternativa que promoverá a clivagem do componente C5 (Via Comun).

Figura 5
As três vias do Sistema Complemento.

a C1q, que clivam os componentes C2 e C4, dando sequência à via como descrito. A via clássica está associada à resposta imune específica humoral, pois depende da produção prévia de anticorpos específicos aderidos à superfície dos patógenos.[26]

A via alternativa se inicia com a quebra espontânea do componente C3 nos fragmentos C3a e C3b (Figura 5). A clivagem expõe uma ligação tioéster no fragmento C3b, que permite sua ligação covalente à superfície dos micro-organismos invasores. Não havendo ligação do componente C3b, a ligação tioéster é rapidamente hidrolisada e o fragmento, inativado. A ligação de C3b permite a ligação ao Fator B, que, em seguida, é clivado nos fragmentos Ba e Bb pelo Fator D. O complexo C3bBb (C3 convertase da via alternativa) cliva mais moléculas C3 e permanece ligado na superfície. Esse complexo é estabilizado pela properdina (fator P), amplificando a quebra de C3. C3bBb cliva o componente C3, gerando C3bBbC3b, uma protease capaz de clivar C5, última etapa da via alternativa.[26] As vias das lectinas, clássica e alternativa, têm em comum a formação de C5 convertase, que promove a clivagem do componente C5

e gera os fragmentos C5a e C5b. A ligação do C5b à superfície do patógeno dá início à formação do complexo de ataque à membrana pela ligação sucessiva dos componentes C6 e C7 na bicamada lipídica da membrana celular. O complexo C5b,6,7 permite a ligação do componente C8 e, finalmente, há polimerização do C9 atravessando a bicamada lipídica e promovendo lise osmótica do agente infeccioso.

Os fragmentos menores, liberados durante a ativação da cascata, têm efeitos biológicos importantes. C2a e C4a estão relacionados a mudanças na permeabilidade vascular, Bb está relacionado à ativação dos macrófagos, C3a, C4a e C5a induzem ativação de mastócitos e neutrófilos, enquanto C5a estimula a motilidade e a adesão dos neutrófilos ao foco inflamatório. Os fragmentos C3b e C4b funcionam como opsoninas, intensificando o processo de fagocitose pela interação com o receptor de complemento CR1, presente na superfície dos fagócitos. A interação CR1-C3b promove também a depuração dos imunocomplexos, que são transportados pelas hemácias e removidos por fagócitos no fígado e baço.[26]

A regulação da ativação do SC é promovida tanto por proteínas solúveis circulantes quanto acopladas à membrana celular. Esse mecanismo é espécie-específico, assegura que a ativação do SC em baixos níveis não comprometa as células do próprio organismo e impede que, nos momentos de intensa ativação, ocorra deposição dos complexos gerados sobre as células autólogas.

O COMPLEXO DE HISTOCOMPATIBILIDADE PRINCIPAL

O complexo de histocompatibilidade principal humano, MHC, é composto por um conjunto de genes altamente polimórficos, denominados complexo HLA (*human leukocyte antigen*), e compreende mais de 120 genes funcionais, dos quais cerca de 20% estão associados à imunidade. A associação entre doenças autoimunes e genes do MHC reflete o importante papel dessas moléculas no direcionamento da resposta imune. Por seu papel na apresentação de antígenos, o MHC estabelece um elo entre a resposta inata e a resposta adaptativa.[8] No homem, esses genes situam-se no cromossomo 6 e, tradicionalmente, são divididos em classes I, II e III.[27] Apenas os genes de classes I e II estão envolvidos na apresentação de antígenos proteicos para LT. As moléculas de classe I estão presentes na superfície de todas as células nucleadas, enquanto as de classe II são encontradas basicamente nas APCs (macrófagos, DCs e LB). Todas as moléculas de MHC presentes na superfície de uma célula têm um peptídeo associado. Embora as moléculas de classe I e II apresentem características estruturais diversas, ambas são expressas como heterotrímeros em que duas cadeias são da molécula de MHC e a terceira é o peptídeo apresentado aos LT (Figura 6C).[8]

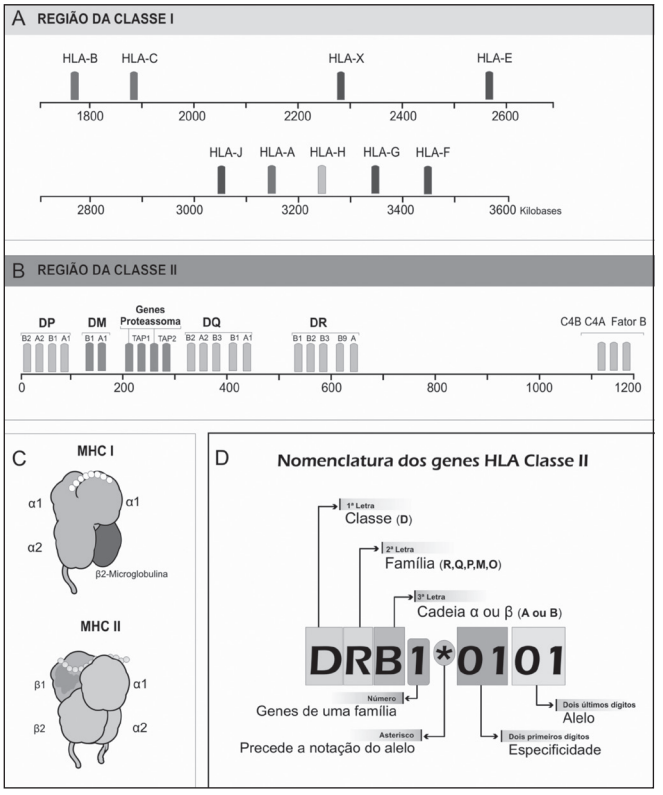

Figura 6
Posição genômica relativa dos genes HLA dentro da região do braço curto do cromossomo 6, que contém o MHC humano, classes I (A) e II (B). Cadeias peptídicas das moléculas de MHC de classe I e classe II (C). Roteiro para interpretação da nomenclatura das especificidades e alelos do Complexo de Histocompatibilidade Principal – MHC (D).

Na região HLA de classe I, existem cerca de 20 genes, e três deles, HLA-A, B e C, são ditos clássicos (Figura 6A). Os genes que codificam as moléculas clássicas do MHC são altamente polimórficos. As moléculas de classe I são constituídas por uma cadeia α, codificada pelos genes HLA-A, B ou C e uma cadeia pequena, invariável, a β_2-microglobulina. Uma vez que esses genes apresentam codominância, cada indivíduo pode apresentar de três a seis diferentes tipos de moléculas de HLA de classe I na superfície de suas células, codificadas pelos alelos maternos e paternos dos genes HLA-A, B e C.[8] As moléculas de classe I apresentam para os LTs CD8 peptídeos endógenos, isto é, peptídeos derivados de proteínas autólogas no citoplasma.

As moléculas HLA de classe II são constituídas por duas cadeias, α e β, ambas codificadas por genes polimórficos existentes nas regiões do complexo MHC de classe II (Figura 6B). As cadeias α e β das moléculas de classe II são codificadas pelos genes das famílias HLA-DR, DP e DQ. Em geral, uma cadeia α de um tipo, por exemplo, DR, associa-se com a cadeia β do mesmo tipo, mas pode haver pareamento heterólogo, de modo que, dependendo do grau de homozigose ou heterozigose, um indivíduo pode apresentar na superfície de suas APCs entre 10 e 20 diferentes moléculas de classe II. Na nomenclatura dos genes de classe II, a primeira letra indica a classe (D); a segunda, a família (M, O, P, Q, R); e a terceira, a cadeia A (α) ou B (β). Os genes individuais de cada uma dessas famílias são diferenciados por números, e a nomenclatura completa de uma variante alélica é precedida por um asterisco. Por exemplo, HLA-DRB1*0101 significa o alelo 0101 do gene 1, que codifica a cadeia β da molécula de classe II da família DR (Figura 6D). As moléculas HLA de classe II apresentam para os LT peptídeos exógenos, isto é, derivados da proteólise de proteínas não autólogas nos fagolisossomos.

IMUNIDADE INATA NO CONTEXTO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

A primeira defesa do organismo a um dano tecidual é a resposta inflamatória, um processo biológico complexo que envolve componentes vasculares, celulares e uma diversidade de substâncias solúveis, além de apresentar como sinais clínicos característicos rubor, calor, edema, dor e prejuízo funcional. A finalidade desse processo é remover o estímulo indutor da resposta e iniciar a recuperação tecidual local.[4] Durante a inflamação, vários sistemas bioquímicos, como cascata do SC e da coagulação, são ativados, auxiliando no estabelecimento, evolução e resolução do processo. Adicionalmente, substâncias solúveis de meia-vida curta são liberadas, exercem sua ação e são degradadas. Em geral, o sucesso na remoção do estímulo desencadeador leva ao término da resposta aguda e reparo tecidual completo.

A resposta inflamatória aguda evolui a partir de uma fase vascular iniciada pelas células residentes no tecido imediatamente após o dano. Em condições basais, apenas uma fração dos capilares que compõem a rede tecidual está pérvia, mas, após uma agressão, ocorrem vasodilatação local e aumento da permeabilidade capilar mediados por aminas vasoativas, histamina e serotonina, liberadas por mastócitos e monócitos minutos após a agressão. Inicialmente, saem do leito capilar eletrólitos e pequenas moléculas, constituindo o transudato; posteriormente saem também moléculas maiores como albumina e fibrinogênio, constituindo o exsudato. A saída de proteínas para o espaço extravascular é acompanhada de saída de água, e marginalização dos leucócitos, que passam a circular junto ao endotélio. O endotélio local torna-se ativado, expressando moléculas de superfície que favorecem a aderência dos leucócitos e a eventual migração destes para os tecidos. Saem também para o espaço extravascular e são ativados alguns componentes do SC, do sistema gerador de cininas e do sistema da coagulação. Macrófagos residentes no tecido lesado liberam citocinas inflamatórias, como IL-1, TNF-α e quimiocinas.[28]

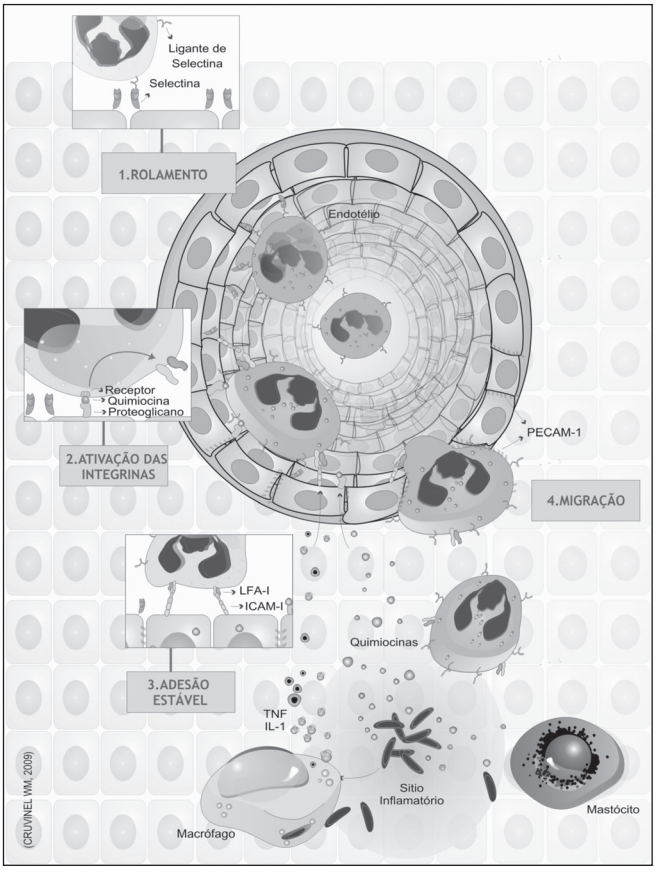

Figura 7
Mecanismos de migração dos leucócitos para o sítio inflamatório. Os macrófagos estimulados pelos indutores da resposta inflamatória produzem citocinas, como TNF-α e IL-1, as quais induzem as células endoteliais das vênulas endoteliais a expressarem selectinas, ligantes para integrinas e quimiocinas. As selectinas medeiam a adesão fraca dos neutrófilos, as integrinas promovem a adesão forte e as quimiocinas ativam e estimulam a migração dos neutrófilos para o foco inflamatório. Os monócitos e linfócitos T ativados usam os mesmos mecanismos para migrar para os locais de infecção.

A migração de células circulantes para os tecidos, denominada diapedese, é direcionada pela presença de um gradiente de substâncias quimiotáticas no sítio inflamatório. Uma vez no tecido, as células buscam fagocitar o patógeno, permitindo o reparo da lesão (Figura 7). Na inflamação aguda, predominam elementos da resposta imune inata e as principais células envolvidas são os neutrófilos e macrófagos. Na inflamação crônica, em geral ocasionada por persistência do estímulo nóxico, o processo inflamatório se mantém e sofre alterações qualitativas, caracterizadas por mudança progressiva nos elementos celulares e solúveis que infiltram o tecido.[4] A permanência do agente lesivo leva à cronificação do processo, havendo concomitância de destruição e reparo tecidual. Na inflamação crônica, o tecido apresenta caracteristicamente um infiltrado constituído por células mononucleares (monócitos, macrófagos e linfócitos), sinais de angiogênese e fibrose (Tabela 2). Diversos estímulos persistentes podem induzir a cronificação do processo inflamatório, tais como bactérias intracelulares (por exemplo, *Mycobacterium tuberculosis*), substâncias químicas como a sílica, e mesmo agentes físicos, como a radiação ultravioleta e os traumas repetitivos. Os mecanismos envolvidos na inflamação crônica sistêmica de etiologia não conhecida, como a artrite reumatoide, não são tão bem esclarecidos quanto aqueles associados a processos infecciosos.[29]

Tabela 2
Características dos processos inflamatórios agudos e crônicos

	Inflamação	
	Aguda	**Crônica**
Agente causal	Patógenos orgânicos, radiação ionizante, agentes químicos, trauma mecânico	Persistência do estímulo inflamatório inicial, autoimunidade
Células envolvidas	Neutrófilos, monócitos, macrófagos, mastócitos	Macrófagos, linfócitos, fibroblastos
Mediadores primários	Aminas vasoativas, eicosanoides, quimiocinas, espécies reativas de oxigênio	IFN-γ, citocinas, fatores de crescimento, enzimas hidrolíticas
Início	Imediato	Tardio
Duração	Poucos dias	Meses ou anos
Evolução	Cicatrização com restituição *ad integrum*, formação de abscesso ou cronificação	Destruição tecidual e fibrose

MIGRAÇÃO DOS LEUCÓCITOS: MOLÉCULAS DE ADESÃO

Em condições normais de fluxo sanguíneo, as células circulam no centro do vaso, onde a resistência é menor e a velocidade do fluxo, maior. Quando há vasodilatação, a velocidade do fluxo sanguíneo diminui e as células circulantes colidem mais frequentemente com as células endoteliais ativadas que expressam moléculas de superfície capazes de se ligar aos leucócitos. As células endoteliais ativadas expressam altos níveis de moléculas de adesão da família das selectinas, molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1) e molécula 1 de adesão da célula vascular (VCAM-1). A ativação endotelial é ocasionada por subprodutos de micro-organismos, citocinas (IL-1, TNF-α), componentes ativados do SC, fatores da coagulação, histamina e leucotrieno B4.[4] As selectinas são glicoproteínas presentes em leucócitos (L-selectina), endotélio (E-selectina e P-selectina) e plaquetas (P-selectina) que se ligam a moléculas glicosiladas presentes na superfície de outras células e, em geral, medeiam adesão de baixa afinidade entre leucócitos e endotélio.[4] Apesar da baixa afinidade, essa interação é suficiente para atrair os leucócitos para a periferia e promover contato com o endotélio.

Tomando como exemplo um neutrófilo, seu primeiro contato com o endotélio ativado é mediado pela interação das selectinas P e E no endotélio à mucina presente na sua superfície. Concomitantemente, a selectina L de expressão constitutiva nos neutrófilos liga-se ao conjunto de mucinas na superfície do endotélio. Essas ligações são de dissociação rápida, o que faz com que os neutrófilos rolem na parede do vaso impelidos pelo fluxo sanguíneo e sejam expostos a fatores quimiotáticos. Entre os fatores quimiotáticos, destacam-se fragmentos de fibrina, colágeno, fatores solúveis plaquetários, mediadores dos mastócitos, C5a, C3a e C4a, resíduos do metabolismo bacteriano como os peptídeos n-formilados, e as quimiocinas secretadas por diferentes tipos celulares.[30] As quimiocinas induzem alterações em outro conjunto de adesinas na superfície dos leucócitos, as integrinas, levando ao reconhecimento de maior avidez aos ligantes expressos no endotélio, imobilizando os neutrófilos e promovendo sua aderência à parede do vaso. A migração das células aderidas para o tecido adjacente é direcionada pelo gradiente crescente de produtos quimiotáticos, facilitado pela interação das integrinas aos componentes da matriz extracelular como a fibrina e a fibronectina. O extravasamento e a migração leucocitária são dependentes de quimiocinas como IL-8 e MCP-1, que são produzidas nos locais de infecção e se ligam aos proteoglicanos na matriz extracelular e em moléculas similares na superfície

Tabela 3
Mediadores solúveis da inflamação derivados de componentes plasmáticos

Mediadores plasmáticos	Fonte	Função
Bradicinina	Sistema calicreína-cininas	Peptídeo vasoativo que causa vasodilatação, aumento de permeabilidade vascular e estímulo de terminações dolorosas.
C3 e C5	Sistema Complemento	C3a e C5a estimulam liberação de histamina, C3b atua como opsonina. C5a tem ação quimiotática para fagócitos.
Fator XII (Fator de Hageman)	Fígado	Ativado por contato no tecido lesado, ativa os sistemas das calicreína-cininas, da coagulação e o sistema fibrinolítico.
Plasmina	Sistema fibrinolítico	Enzima capaz de quebrar coágulos de fibrina, o componente C3 do Complemento, e ativar o fator XII.
Trombina	Sistema da coagulação	Promove a quebra de fibrinogênio em fibrina e liga-se a receptores que levam à produção de mediadores da inflamação como quimiocinas e óxido nítrico.

das células endoteliais. A IL-8, liberada por macrófagos ativados, atrai neutrófilos, que são estimulados a penetrar no tecido inflamado, ao passo que MCP-1 recruta monócitos, células T, células NK e células dendríticas mais tardiamente.[4] Na Figura 7, estão esquematizadas algumas moléculas de adesão e os respectivos ligantes.[30] A dinâmica de produção das moléculas de adesão varia de minutos a horas. Algumas, como a selectina P, se encontram na membrana de vesículas secretórias intracitoplasmáticas (corpos de Weibel-Palade) que, rapidamente, se fundem à membrana plasmática quando a célula é estimulada. Outras, como a selectina E, ICAM-1 e VCAM-1, demandam horas para sua síntese.

MEDIADORES SOLÚVEIS DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Os mediadores da resposta inflamatória são variados e derivam de precursores plasmáticos e celulares, podendo ser classificados de acordo com suas propriedades bioquímicas em: aminas vasoativas, peptídeos vasoativos, produtos de clivagem do SC, mediadores lipídicos, citocinas, quimiocinas e enzimas proteolíticas. (Tabelas 3 e 4).

A histamina exerce seus efeitos fisiológicos mediante interação com quatro diferentes receptores da célula-alvo, H1, H2, H3 e H4. H1 promove a contração da musculatura lisa de vários órgãos e o aumento da permeabilidade dos capilares venosos

Tabela 4
Mediadores solúveis da inflamação derivados de células

Mediadores celulares	**Tipo**	**Principal fonte**	**Função**
Histamina	Amina vasoativa	Mastócitos, basófilos, plaquetas	Presente em grânulos preformados. Causa dilatação de arteríolas e aumento de permeabilidade vascular.
Óxido nítrico	Gás solúvel	Macrófagos, células endoteliais	Potente vasodilator, relaxa musculatura lisa, reduz agregação plaquetária, tem ação antimicrobiana em altas concentrações.
Leucotrieno B4	Eicosanóode derivado do ácido araquidônico por ação de lipoxigenase	Leucócitos	Promove ativação e adesão de leucócitos ao endotélio e sua migração. Induz a formação de espécies reativas de oxigênio nos neutrófilos.
Prostaglandinas	Eicosanóides derivados do ácido araquidônico por ação de cicloxigenases	Mastócitos e Basófilos	Causam vasodilatação, febre e dor.
TNF-α e IL-1	Citocinas	Macrófagos	Ativam fibroblastos, promovem adesão de leucócitos e quimiotaxia. Causam efeitos sistêmicos, como febre, perda de apetite e aumento de batimentos cardíacos.
IFN-γ	Citocina	Células T e NK	Ação antiviral, imunorregulatória e antitumoral. Também denominado fator ativador de macrófagos, é importante na inflamação crônica.
IL-8	Quimiocina	Macrófagos	Ativação e quimiotaxia para neutrófilos.

(fármacos genericamente conhecidos como anti-histamínicos bloqueiam esses receptores). H2 aumenta a secreção de ácido gástrico e promove relaxamento da musculatura lisa. H3 está envolvido no feedback negativo da síntese de histamina e H4 medeia quimiotaxia de mastócitos.[31]

A bradicinina faz parte da família de peptídeos gerados no plasma por ação de enzimas sobre cininogênios. Os receptores para bradicinina B_2 são constitutivos e medeiam o aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular, broncoconstrição e estimulação de receptores algésicos. Os receptores B_1, pouco expressos na maioria dos tecidos em condições normais, são rapidamente induzidos em condições patológicas por vários estímulos pro-inflamatórios, como as citocinas IL-1, IFN-γ e TNF-α.[32] Outro grupo de moléculas importantes no processo inflamatório são os neuropeptídeos, substância P, neurocinina A, VIP (*vasoactive intestinal peptide*), CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), somatostatina e encefalinas. A substância P e o CGRP têm efeitos pro-inflamatórios e são responsáveis pela inflamação neurogênica. A substância P e as neurocininas atuam nos receptores NK_1, aumentando o fluxo sanguíneo e a permeabilidade vascular, e em receptores NK_2, induzindo broncoconstrição.[33]

Os mediadores lipídicos derivados do ácido araquidônico são produzidos pela ativação de fosfolipases que clivam os fosfolipídios constituintes da membrana celular, gerando prostaglandinas, leucotrienos e PAF (*fator ativador de plaquetas*). As prostaglandinas têm funções inflamatórias como febre, hiperalgesia e vasodilatação, potencializando edema e contração ou relaxamento da musculatura lisa. Esses mediadores também atuam em processos fisiológicos, como na manutenção da integridade do epitélio das mucosas, manutenção da função renal, reprodução (sobrevivência do feto, implante de ovo, contração do útero durante o parto) proliferação e morte celular.[34]

A inflamação fornece sinais fundamentais para ativação de LT e LB, iniciando, assim, a resposta imune específica e contribuindo para a integração entre imunidade inata e adquirida.

QUIMIOCINAS

As quimiocinas constituem uma grande família de citocinas estruturalmente homólogas, responsáveis pela movimentação dos leucócitos, inclusive sua migração para locais de inflamação tecidual a partir do sangue. São pequenos polipeptídeos de 8 a 12kDa com duas pontes dissulfeto internas. Cerca de 50 quimiocinas diferentes já foram identificadas, sendo classificadas em famílias pelo número e a localização dos resíduos de cisteína N-terminais. As duas principais famílias são a das quimiocinas CC, nas quais resíduos de cisteína são adjacentes, e a família CXC, como a IL-8, em que esses resíduos são separados por um aminoácido.[35]

As quimiocinas podem ser constitutivas ou induzidas. As constitutivas são normalmente produzidas em vários tecidos e recrutam leucócitos, principalmente linfócitos, na ausência de inflamação. As quimiocinas induzidas (ou inflamatórias) são produzidas por várias células em resposta a estímulos inflamatórios e recrutam leucócitos para locais de inflamação.[36]

Os receptores das quimiocinas são receptores com sete domínios transmembrana acoplados a proteínas G, presentes na superfície celular. Já foram identificados 11 receptores diferentes para quimiocinas CC (CCR1 a CCR11) e sete para quimiocinas CXC (CXCR1 a CXCR7). Esses receptores podem ser específicos para uma dada quimiocina (*e.g.*, CCR6, CCR9 e CXCR6), mas, comumente, um mesmo receptor pode ligar-se a várias quimiocinas do mesmo grupo.[35]

As quimiocinas desempenham papel crucial na movimentação das células mononucleares pelo corpo e sua migração para os tecidos, contribuindo para a resposta imune adaptativa e/ou patogênese de várias doenças. Os receptores de quimiocinas são expressos em leucócitos, células dendríticas e células de Langerhans. A maior variedade de receptores é observada em LT e sua expressão pode definir o padrão migratório e até mesmo facilitar a identificação de certos subtipos de LT. A ligação quimiocina-receptor inicia uma complexa cascata de sinalização que gera respostas quimiotáticas, degranulação, liberação de EROs e alteração na afinidade das integrinas presentes na superfície celular.[36]

Além de agentes quimiotáticos para leucócitos, as quimiocinas e seus receptores desempenham outros importantes papéis. Alguns receptores, entre eles o CCR5, são os principais correceptores para certas cepas do vírus da imunodeficiência humana (HIV). A deleção de 32 nucleotídeos na variante polimórfica CCR5Δ32 torna seus portadores resistentes à infecção pelo HIV.[37]

Algumas quimiocinas estão envolvidas na angiogênese por seu efeito quimiotático sobre as células endoteliais, enquanto outras exercem efeito antiangiogênico. Acredita-se que as quimiocinas também desempenhem papel importante na hematopoiese, no crescimento de células tumorais e no desenvolvimento de metástases tumorais.[38] Quimiocinas e seus receptores também têm sido implicados na patogênese de diversas doenças neurológicas, incluindo esclerose múltipla.[39] Níveis elevados de IL-8 têm sido relatados no tecido sinovial e no líquido sinovial em caso de artrite reumatoide e em várias condições inflamatórias sistêmicas.[40]

CLASSIFICAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

A resposta inflamatória é, em geral, benéfica ao organismo, resultando na eliminação de microrganismos por fagocitose ou lise pelo SC, diluição ou neutralização de substâncias irritantes ou tóxicas pelo extravasamento local de fluidos ricos em proteínas, e limitação da lesão inicial pela deposição de fibrina. Em algumas situações, entretanto, pode ter consequências indesejáveis, como, por exemplo, nas reações alérgicas e nas doenças autoimunes. As reações inflamatórias exacerbadas, mediadas pelo sistema imune, denominadas reações de hipersensibilidade, são classificadas de acordo com o mecanismo desencadeador (Tabela 5).

As reações de hipersensibilidade imediata (tipo I) são caracterizadas pela presença de IgE e, em geral, desencadeadas por um antígeno externo (alérgeno). Podem apresentar-se de forma sistêmica, envolvendo múltiplos órgãos, ou de modo mais restrito como na urticária e na rinite alérgica. A interação entre o alérgeno e a IgE preformada e prefixada a receptores de superfície de mastócitos e basófilos resulta na liberação de mediadores solúveis, como histamina, e na síntese de mediadores lipídicos derivados do ácido araquidônico. Rinite alérgica, asma e reações anafiláticas são exemplos das reações tipo I.

As reações do tipo II dependem da produção de anticorpos das classes IgG e IgM contra um dado antígeno. O fato de a resposta humoral causar dano, em vez de proteção, depende da natureza do antígeno, do isotipo da imunglobulina formada e, principalmente, da especificidade e da avidez dos autoanticorpos em questão. Os mecanismos de dano associados com as reações de tipo II incluem: lise de células que apresentam o antígeno em sua superfície por ativação do SC; destruição por células NK, que apresentam receptores Fc para IgG e realizam citotoxicidade mediada por anticorpo; e liberação de enzimas líticas e citocinas por neutrófilos e macrófagos ativados pela ligação de receptores Fc para IgG.

As reações tipo III são causadas pela formação de imunocomplexos (IC) antígeno-anticorpo, que se depositam nos tecidos e ativam o SC. Estão envolvidos apenas os anticorpos capazes de ativar complemento, IgM, IgA e todas as subclasses de IgG, exceto IgG4. Os IC circulantes podem depositar-se em vasos, membrana basal de glomérulos e articulações, e a ativação do SC leva à inflamação tecidual, que pode resultar em exantema, eritema nodoso, vasculite, nefrite, penumonite e artrite. Esse tipo de reação de hipersensibilidade é encontrado em várias doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, diferentes tipos de vasculite e formas graves de artrite reumatoide.

As reações do tipo IV, ou de hipersensibilidade tardia, são mediadas por LTs, macrófagos, histiócitos e monócitos. Linfócitos T citotóxicos (CD8) causam dano tecidual direto, enquanto LTs auxiliadores (CD4) secretam citocinas que ativam e recrutam LT citotóxicos, monócitos e macrófagos. Os macrófagos são os responsáveis pela magnitude da lesão tecidual e pela formação de granulomas característicos da persistência do agente infeccioso ou corpo estranho. Exemplos clássicos de reação do tipo IV são a tuberculose e a hanseníase em sua forma tuberculóide. Vasculite de células gigantes e arterite de Takayasu também parecem decorrer de mecanismos relacionados à hipersensibilidade do tipo IV.[4]

Tabela 5
Classificação das reações de hipersensibilidade segundo Gell e Coombs

Tipo	Nome alternativo	Doenças associadas	Mediadores
I	Hipersensibilidade imediata	Atopia Anafilaxia Asma	IgE
II	Hipersensibilidade mediada por anticorpos	Anemia hemolítica auto-imune Síndrome de Goodpasture Eritroblastose fetal	IgG ou IgM e Complemento
III	Hipersensibilidade mediada por imunocomplexos	Doença do soro Reação de Arthus Nefrite lúpica	IgG e Complemento
IV	Hipersensibilidade tardia	Rejeição de transplante Dermatite de contato Tuberculose	Células T, macrófagos, histiócitos

PERSPECTIVAS: IMUNIDADE INATA E DOENÇAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS

As doenças denominadas autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e esclerose sistêmica, são de fato enfermidades inflamatórias crônicas de etiologia desconhecida. Sua classificação como doenças autoimunes deriva principalmente do fato de apresentarem altos níveis de autoanticorpos circulantes, embora autoanticorpos circulantes em altos níveis ocorram também em algumas doenças infecciosas, em neoplasias e até mesmo em alguns indivíduos normais. Por motivos desconhecidos, o processo inflamatório encontra-se perpetuado nessas enfermidades. Ao longo de muitas décadas, as pesquisas têm buscado alterações na imunidade adaptativa nas doenças

autoimunes. Ultimamente, no entanto, tem-se desviado um pouco a atenção para a imunidade inata, que coordena, em última instância, a instalação e a ablação de qualquer processo inflamatório.

Como exemplo, tem-se evidenciado que as células mononucleares do sangue periférico de pacientes com LES apresentam aumento na expressão de genes relacionados ao interferon tipo I (IFN-α e IFN-β), mediadores típicos da resposta inata. Pacientes com LES em atividade apresentam intensa atividade de interferon tipo I e, após controle da doença, há normalização desse parâmetro. Esse e outros achados demonstram que distúrbios da imunidade inata podem ser fundamentais na fisiopatologia das doenças autoimunes. Como corolário, os diversos elementos participantes da imunidade inata podem ser alvos interessantes para terapia biológica nessas doenças. De fato, grandes esforços têm sido direcionados nos últimos anos com o propósito de desenhar anticorpos monoclonais e proteínas recombinantes capazes de interagir com elementos da imunidade inata e modular as respostas inflamatórias indesejadas, buscando a regulação de respostas inflamatórias exacerbadas em diferentes enfermidades crônicas inflamatórias.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. N Engl J Med 2000; 343:338-44.
2. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. Nature 1997; 388:394-7.
3. Janeway CA, Medzhitov R. Innate immunity recognition. Annu Rev Immunol 2002; 20:197-216.
4. Abbas AK, Lichtman AH: Cellular and Molecular Immunology. 6th ed. Saunders 2003.
5. Heyworth PG, Cross AR, Curnutte JT. Chronic granulomatous disease. Curr Opin Immunol 2003; 15:578–84.
6. Delves PJ, Roitt D. The Immune System – First of two parts. N Engl J Med 2000; 343:37-50.
7. Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu Y *et al*. Immunobiology of dendritic cells. Annu Rev Immunol 2000; 18:767-811.
8. Germain RN. MHC-dependent antigen processing and peptide presentation: providing ligands for T lymphocyte activation. Cell 1994; 76:287-99.
9. Shortman K, Liu YJ. Mouse and human dendritic cells subtypes. Nat Rev Immunol 2002; 2:151-61.
10. Sallusto F, Lanzavecchia A. Mobilizing dendritic cells for tolerance, priming, and chronic inflammation. J Exp Med 1999; 189:611-4.
11. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS *et al*. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science 2004; 303:1477-8.
12. Hanayama R, Tanaka M, Miwa Kshinohara A, Iwamatsu A, Nagata S. Identification of a factor that links apoptotic cells to phagocytes. Nature 2002; 417:182-7.
13. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. Nat Rev Immunol 2008; 8:958-69.
14. Cerwenka A, Lanier LL. Natural killer cells, viruses and cancer. Nat Rev Immunol 2001; 1:41-9.
15. Yokoyama WM, Kim S, French AR. The Dynamic life of natural killer cells. Annu Rev Immunol 2004; 22:405-29.
16. Kitamura Y, Kanakura Y, Fujita J, Nakano T. Differenciation and transdifferenciation of mast cells: a unique member of the hemapoietic cell family. Int J Cell Cloning 1987; 3:108-21.

17. Kitamura Y, Kanakura Y, Sonoda S, Asai H, Nakano T. Mutual phenotypic changes between connective tissue type and mucosal mast cell. Int Arch Allergy Appl Immunol 1987; 82:244-8.
18. Soter NA. Mast cell in cutaneous inflammatory disorders. J Invest Dermatol 1983; 80: Suppl:22s-25s.
19. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. Blood 2008; 112: 946-56.
20. Kalesnikoff J, Galli SJ. New developments in mast cell biology. Nat Immunol 2008; 9:1215-23.
21. Nigrovic PA, Lee DM. Synovial mast cells: role in acute and chronic arthritis. Immunol Rev 2007; 217:19–37.
22. Nigrovic PA, Lee DM. Review: mast cells in inflammatory arthritis. Arthritis Res Ther 2005; 7:1-11.
23. Sayed BA, Christy A, Quirion MR, Brown MA. The Master Switch: the role of mast cells in autoimmunity and tolerance. Annu Rev Immunol 2008; 26:705-39.
24. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. Lancet 2001; 357:1777-89.
25. Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, Phipps S, Foster PS, Lacy P *et al*. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. Clin Exp Allergy 2008; 38:709-50.
26. Barrington R, Zhang M, Fischer M, Carroll MC. The role of complement in inflammation and adaptive immunity. Immunol Rev 2001; 180:5-15.
27. Klein J, Sato A. The HLA System. First of two parts. N Engl J Med 2000; 343:702-9.
28. Fujiwara N, Kobayashi K. Macrophages in inflammation. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2005; 4:281-8.
29. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation Nature 454:428-35, 2008.
30. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. Blood 1994; 84:2068-210.
31. Hofstra CL, Desai PJ, Thurmond RL, Fung-Leung WP. Histamine H4 receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells. J Pharmacol Exp Ther 2003; 305:1212-21.
32. Calixto JB, Medeiros R, Fernandes ES, Ferreira J, Cabrini DA, Campos MM. Kinin B_1 receptors: key G-protein-coupled receptors and their role in inflammatory and painful processes. Br J Pharmacol 2004; 143:803-18.
33. Harrison S, Geppetti P. Substance P. Int J Biochem Cell Biol 2001; 33:555–76.
34. Tselepis AD, Chapman MJ. Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolase. Atheroscler Suppl 2002; 3:57-68.
35. Kunkel EJ, Butcher EC. Chemokines and the tissue-specific migration of lymphocytes. Immunity 2002; 16:1-4.
36. Cyster JG. Chemokines and cell migration in secondary lymphoid organs. Science 1999; 286: 2098-102.
37. de Roda Husman AM, Blaak H, Brouwer M, Schuitemaker H. CC chemokine receptor 5 cell-surface expression in relation to CC chemokine receptor 5 genotype and the clinical course of HIV-1 infection. J Immunol 1999; 163: 4597- 4603.
38. Koizumi K, Hojo S, Akashi T, Yasumoto K, Saiki I. Chemokine receptors in cancer metastasis and cancer cell-derived chemokines in host immune response. Cancer Sci 2007; 98:1652-8.
39. Cartier L, Hartley O, Dubois-Dauphin M, Krause KH. Chemokine receptors in the central nervous system: role in brain inflammation and neurodegenerative diseases. Brain Res Brain Res Rev 2005; 48:16-42.
40. Iwamoto T, Okamoto H, Toyama Y, Momohara S. Chemokines in the joints of patients. FEBS J 2008; 275:4448-55.